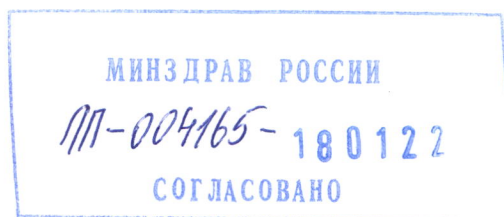


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИРОДЕП® лонг



Регистрационный номер: ЛП-004165

Торговое наименование: МИРОДЕП® лонг

Международное непатентованное наименование: вальпроевая кислота

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку	300 мг	500 мг
<i>Действующие вещества:</i>		
Вальпроевая кислота,		
в пересчёте на вальпроат натрия	100,2000 мг	167,0000 мг
Вальпроат натрия	199,8000 мг	333,0000 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Магния алюминометасиликат	100,0000 мг	166,7000 мг
Гипролоза	130,0000 мг	125,0000 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,6000 мг	14,3300 мг
Магния стеарат	4,6000 мг	7,8300 мг
Масса таблетки без оболочки	530,0000 мг	791,8600 мг
<i>Состав оболочки:</i>		
Гипромеллоза Е6	15,1620 мг	19,8000 мг
Титана диоксид	5,0540 мг	6,6000 мг
Макрогол 6000	3,7905 мг	4,9500 мг
Тальк	1,2635 мг	1,6500 мг
Масса таблетки с оболочкой	555,2700 мг	824,8600 мг

Описание: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с риской. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AG01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсий.

Основной механизм действия, по-видимому, связан с влиянием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: она повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую передачу.

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата.

При приеме МИРОДЕП® лонг в дозе 1000 мг/сут минимальная плазменная концентрация ($C_{\min}$) составляет $44,7 \pm 9,8$ мкг/мл, а максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) составляет $81,6 \pm 15,8$ мкг/мл. Время достижения максимальной плазменной концентрации ($T_{\max}$) составляет $6,58 \pm 2,23$ ч. Равновесная плазменная концентрация достигается в течение 3-4 дней регулярного приема препарата.

Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций вальпроевой кислоты составляет 50-100 мг/л. При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при концентрациях свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

Распределение

Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у пациентов молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела.

Связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90-95 %), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой форме почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %.

При гипопроteinемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракция) может не изменяться, но может и снижаться из-за

увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в цереброспинальной жидкости составляет 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота выделяется в грудное молоко. В состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет от 1 % до 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P₄₅₀: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5 % вальпроевой кислоты выводится почками в неизмененном виде.

Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень этих изменений зависит от индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месяцев близки к таковым у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдается увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10 %).

Согласно ограниченным литературным данным у некоторых пациентов, принимающих эстроген-содержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20 %, что может привести к уменьшению её сывороточной

концентрации (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»). Была отмечена межиндивидуальная вариабельность.

Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием.

На основании опубликованных данных, у детей младше 10 лет значения системного клиренса вальпроевой кислоты зависят от возраста. У новорожденных и детей в возрасте до 2-х месяцев клиренс вальпроевой кислоты более низкий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте 2 – 10 лет клиренс вальпроевой кислоты на 50 % больше, чем у взрослых пациентов. Значения клиренса вальпроевой кислоты у детей и подростков старше 10 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов.

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличивается ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозировке, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может привести к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Таблетки пролонгированного действия обладают следующими характеристиками:

- отсутствием времени задержки всасывания после приема;
- продленной абсорбцией;
- идентичной биодоступностью;
- меньшим значением $C_{\max}$ (снижение $C_{\max}$ приблизительно на 25 %), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 ч после приема;
- более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме крови.

Плацентарный барьер

Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер. В некоторых публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповине новорожденных детей при родах. Концентрация вальпроата в сыворотке пуповинной крови, отражающая концентрацию вальпроата в крови у плода, была такой же или несколько выше, чем в сыворотке крови у матери.

Показания к применению

Взрослые пациенты: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;

- лечение синдрома Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

Пациенты детского возраста старше 6 лет: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечение синдрома Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинария, вальпромиду или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата;
- острый и хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;
- установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы;
- пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел «Особые указания»);
- одновременный прием с мефлохином, с препаратами зверобоя продырявленного;
- период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. раздел «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;

- женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

- Заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- врожденные ферментопатии;
- угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- почечная недостаточность (требуется коррекция доз);
- гипопротеинемия (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»);
- одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- одновременный прием нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность усиления их эффектов);
- одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, оланзапина, пропофола, азтреонама, ацетилсалициловой кислоты (АСК), непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих лекарственных средств и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- одновременное применение топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- пациенты с недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты);
- одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Беременность

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов и эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата во время беременности

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на грызунах, показали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты.

Было установлено, что вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

Тератогенность и врожденные пороки развития

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту формирования малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5, 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом и ламотриджином, соответственно.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с

эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16 – 13,29 %). Этот риск является бóльшим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составляющий 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным.

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают дефекты нервной трубки, диморфизм лица, расщелины нёба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса и множественные аномалии различных систем организма).

Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный эффект), и/или прямого токсического действия на органы слуха. Описаны случаи развития односторонней и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Исходы известны не для всех случаев. Статус большинства случаев с известным исходом – отсутствие выздоровления. Рекомендуется проводить мониторинг признаков и симптомов, связанных с ототоксичностью.

Нарушения психического и физического развития детей

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен и риск не исключен на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что 30-40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью.

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Несмотря на то, что нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей,

подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, очевидно, что у таких детей риск интеллектуальных нарушений может быть независимым от индекса IQ матери. Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными.

Имеются данные, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно 3-5-кратное увеличение риска), включая детский аутизм, по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

Имеются данные, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие, что у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется повышенный, приблизительно в 1,5 раза, риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, связаны с неблагоприятным исходом беременности. Однако, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска формирования пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат противопоказан в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Противопоказания»); в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее, препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию

вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вопрос о необходимости применения или возможности прекращения применения препарата должен решаться до начала его применения или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат, планирует беременность (см. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Планирование беременности

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Особые указания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Беременные женщины

Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания») и противопоказано при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом (см. раздел «Особые указания»).

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности.

Если, несмотря на известный риск применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности, женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании «биполярные аффективные расстройства» следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;

- при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения «польза – риск». Если после переоценки соотношения «польза – риск» лечение препаратом все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения по сравнению с другими лекарственными формами;

- по возможности, еще до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск формирования пороков развития нервной трубки. Однако, имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты;

- следует проводить постоянную (в том числе в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую тщательное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к летальному исходу. Данный геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенobarбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в III триместре беременности.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникнуть синдром отмены (в частности, появление ажитации,

раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании).

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел «Побочное действие»). В большинстве тех немногих случаев (но не во всех случаях), когда вальпроевая кислота была заменена другим противоэпилептическим препаратом или отменена, или суточная доза была снижена, сообщалось об обратимости снижения мужской фертильности; также отмечались успешные зачатия.

Период грудного вскармливания

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1–10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при приеме препарата, однако при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, в особенности, вызываемые им гематологические нарушения.

Способ применения и дозы

Данная лекарственная форма предназначена только для взрослых и детей старше 6-ти лет с массой тела более 17 кг! Данная лекарственная форма противопоказана детям младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании)!

МИРОДЕП® лонг представляет собой лекарственную форму пролонгированного высвобождения действующего вещества. Пролонгированное высвобождение позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток.

Таблетки пролонгированного действия МИРОДЕП® лонг 300 мг и 500 мг можно разделить для облегчения приема индивидуальной подобранной дозы.

Таблетки принимают целиком, не раздавливая и не разжевывая.

Режим дозирования при эпилепсии

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Следует подбирать минимальную эффективную для предотвращения развития приступов эпилепсии дозу. Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом, в связи с чем оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации вальпроевой кислоты в крови обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

При монотерапии начальная суточная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, её затем постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

- детский возраст от 6 до 14 лет (масса тела 20-40 кг): 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг);
- детский возраст от 14 до 18 лет (масса тела 40-60 кг): 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000-1500 мг);
- взрослые и пациенты пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше): в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200-2100 мг).

Несмотря на то, что суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату.

В случае если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты проявляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше указанного срока.

Суточная доза может быть разделена на 1-2 приема, предпочтительно во время еды.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Большинство пациентов, которые уже принимают лекарственную форму препарата не пролонгированного действия, могут быть переведены на препарат МИРОДЕП® лонг сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее другие противоэпилептические препараты, перевод на прием МИРОДЕП® лонг следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы примерно в течение 2-х недель. При этом сразу снижается доза другого

противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов), снижать суточную дозу вальпроевой кислоты.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими препаратами их следует добавлять к лечению постепенно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных аффективных расстройствах

Взрослые

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого, в клинических исследованиях начальная доза, составлявшая 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела, также показала приемлемый профиль безопасности.

Формы выпуска с пролонгированным высвобождением можно принимать 1 или 2 раза в сутки. Доза препарата должна увеличиваться как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы, которая вызывает желаемый клинический эффект.

Средняя суточная доза составляет 1000-2000 мг вальпроата натрия. Пациенты, получающие дозу выше 45 мг/кг/сутки, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы.

Особые группы пациентов

Дети старше 6 лет и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины

Лечение препаратом следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. раздел «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), а при регулярной оценке терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения

беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

В исключительных случаях, когда вальпроевая кислота является единственным вариантом лечения женщин с эпилепсией во время беременности, предпочтительным является применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Суточную дозу препаратов, не имеющих лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, следует разделить на 2 разовые дозы.

Дети и подростки

Оценка эффективности применения препарата для лечения маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилась.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов.

Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на то, что у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость, и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией

Следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и, при необходимости, уменьшать её дозу, ориентируясь при подборе дозы, главным образом, на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (одновременно свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения: тератогенный риск (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»); *нечасто:* панцитопения, лейкопения, нейтропения (лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме); *редко:* нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз, снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО (международного нормализованного отношения) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Особые указания»).

Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведении обследования.

Лабораторные и инструментальные данные:

редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: тремор; *часто:* экстрапирамидные расстройства, ступор¹, сонливость, судороги¹, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение; *нечасто:* кома¹, энцефалопатия¹, летаргия¹, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезии, утяжеление судорог (см. раздел «Особые указания»); *редко:* обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; *частота неизвестна:* седация.

¹ ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были как изолированными, так и сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:

нечасто: плевральный выпот.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто: тошнота; *часто:* рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея (часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить при приеме препарата во время или после еды); *нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы (см. раздел «Особые указания»); *частота неизвестна:* спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: непроизвольное мочеиспускание; *нечасто:* почечная недостаточность; *редко:* энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении или поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы» и «Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа; *нечасто:* ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос (исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами); *редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих вальпроевую кислоту; механизм влияния вальпроевой кислоты на метаболизм костной ткани не установлен; *редко:* системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. разделы «С осторожностью», «Особые указания»).

Нарушения со стороны эндокринной системы:

нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алоpecia по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови); *редко:* гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто: гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников); *редко:* гипераммониемия² (см. раздел «Особые указания»), ожирение.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы):

редко: миелодиспластические синдромы.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: кровотечения и кровоизлияния (см. раздел «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); *нечасто:* васкулит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных»

² могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся проявлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел «Особые указания»).

трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

часто: дисменорея; *нечасто:* аменорея; *редко:* мужское бесплодие, поликистоз яичников; *частота неизвестна:* нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики:

часто: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность³, агитация³ нарушение внимания³; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами); *редко:* поведенческие расстройства³, психомоторная гиперактивность³, нарушения способности к обучению³; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

Дети

Профиль безопасности вальпроата при применении у детей сопоставим с таковым у взрослых, но некоторые нежелательные реакции наблюдаются только у детей, либо степень их проявления более тяжелая в сравнении с популяцией взрослых пациентов. Существует повышенный риск развития тяжелого поражения печени у детей первого года жизни и младшего возраста (особенно младше 3-х лет). Дети младшего возраста также подвержены повышенному риску развития панкреатита. Эти риски снижаются с возрастом. Такие психические расстройства, как агрессия, агитация, нарушение внимание, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению наблюдаются преимущественно у детей.

Передозировка

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком.

Описывают случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз благоприятный.

³ нежелательные реакции, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

Симптомы передозировки могут варьировать. Сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение передозировки

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функцию печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины, поэтому при их одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития чрезмерного седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона, что приводит к усилению выраженности его побочных эффектов (таких как седативное действие). При длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, поскольку вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с соответствующей коррекцией дозы карбамазепина при необходимости.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает его $T_{1/2}$ почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к повышению плазменной концентрации руфинамида, которое зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, у которых этот эффект более выражен.

Пропофол

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой.

Нимодипин (для приема внутрь, и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем, что одновременное применение нимодипина и вальпроевой кислоты может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50 % (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид

При одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты возможно слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет развития гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

Фелбамат

При одновременном применении снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22-50 % и, соответственно, увеличивает её плазменные концентрации. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты зверобоя продырявленного

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)

При одновременном применении с вальпроевой кислотой требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Возможно увеличение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за 2 дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин

Может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к уменьшению ее терапевтического действия, поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты.

Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир)

Снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

Колестирамин

Может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном приеме.

Эстроген-содержащие препараты

Препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению её сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (частота приступов, контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих препаратов.

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Метамизол

При одновременном применении метамизол может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроевой кислоты. Врачу следует контролировать клиническую эффективность (контроль эпилептических приступов или настроения пациента) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Другие взаимодействия

Топирамат или ацетазоламид

Развитие энцефалопатии и/или гипераммониемии может быть связано с одновременным применением вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет своевременного выявления признаков гипераммониемической энцефалопатии.

Кветиапин

При одновременном применении с вальпроевой кислотой может повышаться риск развития нейтропении/лейкопении.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам

В единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные средства

При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания

Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов в группе риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных»

трансаминаз, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо провести более тщательное исследование биологических показателей, включая определение протромбинового индекса. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противосудорожных препаратов, и пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же пути, что и вальпроевая кислота).

Подозрение на поражение печени

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение пациентов. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся: астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение

отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. В профилактических целях в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

Зарегистрированы редкие случаи развития тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых (зависимости от возраста и продолжительности лечения не выявлено). Наблюдалось несколько случаев развития геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания до летального исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

При возникновении сильной боли в области живота, тошноты, рвоты и/или анорексии, пациенты должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток суицида у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток суицида на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен.

Пациентов, принимающих препарат, следует постоянно контролировать с целью выявления суицидальных мыслей и попыток суицида, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток суицида следует немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «С осторожностью»).

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них

Вальпроевая кислота может инициировать или усугублять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу (POLG); например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера с применением вальпроевой кислоты связана более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Наличие заболеваний, обусловленных дефектами γ -полимеразы, можно предположить у пациентов с семейным анамнезом или симптомами таких заболеваний как: энцефалопатия неясного генеза, рефрактерная эпилепсия (фокальная, миоклоническая), эпилептический статус, задержка психического и физического развития, психомоторная регрессия, аксональная сенсомоторная нейропатия, миопатия, мозжечковая атаксия, офтальмоплегия или осложненная мигрень со зрительной (затылочной) аурой. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на предмет выявления мутации гена γ -полимеразы (POLG) (см. раздел «Противопоказания»).

Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов вместо улучшения может наблюдаться обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или проявление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел «Побочное действие»).

**Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и
беременные женщины**

Программа предотвращения беременности

Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску развития врожденных пороков развития и нарушения развития ЦНС у плода.

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость выполнения предлагаемых мер по их минимизации;
- убедиться, что пациентка с детородным потенциалом;
- убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения теста на беременность перед началом и в процессе лечения;
- разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярного обращения к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;

- сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;
- убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности.

Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала.

Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе (первое менструальное кровотечение);
- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода.

Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдения условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения.

Тест на беременность

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности.

Методы контрацепции

Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надежные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения.

Пациентам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае неиспользования надежного метода контрацепции.

Необходимо использовать, по крайней мере, один надежный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или 2 дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции.

Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией, при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

Планирование беременности

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Что делать в случае наступления беременности?

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Работник здравоохранения должен убедиться, что:

- пациентки понимают все описанные выше риски;

- пациентки получили рекомендации самостоятельно не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться к лечащему врачу при планировании беременности.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (частота приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторингирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)

При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов описано несколько случаев гипераммониемии с развитием ступора или комы. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения препаратами вальпроевой кислоты (см. раздел «Противопоказания»).

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения препаратами вальпроевой кислоты должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствие аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратами вальпроевой кислоты нарушения функции иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от

их применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске увеличения массы тела в начале лечения и необходимости принятия мер по соблюдению диеты для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, поскольку вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В исследованиях *in vitro* установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме того, не установлено значение данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой употребление этанола не рекомендуется.

Другие особые указания

Инертная матрица препарата (препарата пролонгированного высвобождения) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится кишечником.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Вождение и управление транспортными средствами противопоказано.

Форма выпуска

При упаковке на ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»:

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг и 500 мг.

По 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности для лекарственных средств с контролем первого вскрытия, укупоренную крышкой с силикагелем или крышкой без силикагеля с силикагелем в пакете.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

При упаковке на ООО «НоваМедика Иннотех»:

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг и 500 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала холодной формовки Оптиформ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после окончания срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ФАРМАКЛАБ», Россия.

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: (495) 984-28-40.

Производитель

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Адрес места производства:

Выпускающий контроль качества - Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3.

Производство готовой лекарственной формы, первичная и вторичная (потребительская) упаковка - Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества*

ООО «НоваМедика Иннотех», Россия.

Адрес места производства: г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 5.

Тел./факс: (495) 230-03-66.

* указывают в случае упаковки препарата на предприятии ООО «НоваМедика Иннотех».

Менеджер по регистрации

ООО «ФАРМАКЛАБ»



Порох М.Н.

Вниманию пациента, принимающего препарат, содержащий вальпроевую кислоту.

Контрацепция и беременность. Что Вам необходимо знать⁴?

- Препараты, содержащие вальпроевую кислоту – эффективные лекарственные средства для лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства.
- Прием препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности может причинить серьезный вред будущему ребенку.
- Всегда используйте эффективный метод контрацепции без перерывов в течение всего курса лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту.
- Не забывайте посещать Вашего лечащего врача, по крайней мере, один раз в год.
- Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
- Никогда не прекращайте прием препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, до тех пор, пока Ваш лечащий врач не скажет сделать это, поскольку Ваше состояние может ухудшиться.
- Если Вы планируете беременность, не прекращайте прием препарата, содержащего вальпроевую кислоту, самостоятельно и не прерывайте контрацепцию до консультации с Вашим лечащим врачом.
- Если Вы считаете, что беременны, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу.
- Попросите лечащего врача дать Вам подробную информацию о препарате.

⁴ *Информация применима ко всем девушкам и женщинам с детородным потенциалом, принимающим препараты, содержащие вальпроевую кислоту. Сохраните эту информацию, чтобы обратиться к ней в случае необходимости*